

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 21620101152270

UDC \_\_\_\_\_

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

利用表达谱芯片探究  
六溴环十二烷对海水青鳉的毒性效应

Using microarray to predict the toxicity of marine  
medaka exposure to Hexabromocyclododecane

耿 宏

指导教师姓名: 左正宏

专 业 名 称: 动物学

论文提交日期: 2013 年 5 月

论文答辩时间: 2013 年 6 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2013 年 6 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月        日

# 目 录

目 录.....	I
CONTENTS.....	IV
摘 要.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
第一章 前 言 .....	1
1.1 六溴环十二烷的污染现状 .....	1
1.1.1 六溴环十二烷的污染来源.....	1
1.1.2 六溴环十二烷的污染现状.....	2
1.2 六溴环十二烷的毒性效应与机制研究 .....	4
1.2.1 六溴环十二烷的神经毒性.....	4
1.2.2 六溴环十二烷的肝脏毒性.....	5
1.2.3 六溴环十二烷的生殖和发育毒性.....	6
1.3 海洋毒理学模式生物的研究进展 .....	6
1.3.1 海洋毒理学研究的主要模式生物.....	6
1.3.2 海水青鳉作为海洋毒理学的模型.....	8
1.4 毒理基因组学研究 .....	9
1.4.1 表达谱芯片的应用.....	9
1.4.2 表达谱芯片的数据分析.....	10
1.5 本论文研究目的和内容 .....	11
第二章 材料与方法 .....	13
2.1 实验仪器和设备 .....	13
2.2 主要试剂 .....	13
2.3 实验动物及暴露实验 .....	14
2.3.1 实验动物.....	14

2.3.2 动物暴露实验.....	14
<b>2.4 芯片设计及数据处理 .....</b>	<b>15</b>
2.4.1 样本 RNA 放大和标记 .....	15
2.4.2 探针设计.....	16
2.4.3 杂交洗脱扫描.....	16
2.4.4 芯片的生物信息学分析.....	16
<b>2.5 组织病理学切片 .....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 实时荧光定量 PCR (Real-time PCR) .....</b>	<b>17</b>
2.6.1 总 RNA 的提取 .....	17
2.6.2 cDNA 模板的合成 .....	18
2.6.3 引物设计.....	19
<b>第三章 结果与分析.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 芯片分析 .....</b>	<b>21</b>
3.1.1 芯片质量分析.....	21
3.1.2 差异基因进行 K-均值聚类分析 .....	22
3.1.3 功能注释分析.....	24
3.1.4 CTD 数据库筛选与生殖有关的生物标志物基因.....	27
3.1.5 预测生殖基因间的网络调控关系.....	30
3.1.6 对部分基因进行实时荧光定量 PCR 的验证 .....	31
<b>3.2 慢性暴露实验数据 .....</b>	<b>33</b>
3.2.1 六溴环十二烷暴露 90 天后海水青鲂的死亡率.....	33
3.2.2 六溴环十二烷暴露 90 天后对神经系统的影响.....	33
3.2.3 六溴环十二烷暴露对性别比例的影响.....	36
3.2.4 六溴环十二烷暴露对肥胖因子的影响.....	37
3.2.5 六溴环十二烷暴露对性指数的影响.....	38
3.2.6 六溴环十二烷暴露对海水青鲂生殖结构的影响.....	39
3.2.7 六溴环十二烷暴露对亲鱼繁殖和下一代的影响.....	42
<b>第四章 讨论 .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1 表达谱芯片整体质量分析 .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2 对六溴环十二烷毒性效应及其相关机制探讨 .....</b>	<b>45</b>
4.2.1 通过基因表达模式预测六溴环十二烷毒性效应.....	45

4.2.2 通过 KEGG 数据库预测分子调控网络 .....	46
4.2.3 通过 IPA-TOX 挖掘显著的毒理代谢通路.....	47
<b>4.3 六溴环十二烷长期暴露对海水青鲙的神经系统的影响 .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4 六溴环十二烷长期暴露对海水青鲙生殖的影响 .....</b>	<b>48</b>
4.4.1 六溴环十二烷暴露性别发育和性腺结构的影响.....	49
4.4.2 六溴环十二烷长期暴露对繁殖能力和 F1 代的影响 .....	49
4.4.3 筛选部分与生殖有关的生物标志物基因.....	50
<b>第五章 总结与展望 .....</b>	<b>51</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>52</b>
<b>致 谢.....</b>	<b>59</b>

## Table of Contents

<b>Contents in Chinese</b> .....	<b>I</b>
<b>Contents in English</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abstract in Chinese</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abstract in English</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	<b>1</b>
1.1 Pollution status of HBCD.....	1
1.2 Reseach of effects and mechanisms of HBCD .....	4
1.3 Advancement of Medaka as a model in marine toxicology.....	7
1.4 Application of toxicogenomics .....	9
1.5 Purpose and significance of this study.....	11
<b>Chapter 2 Materials and Methods</b> .....	<b>13</b>
2.1 Instruments and supplies .....	13
2.2 Reagents. ....	13
2.3 Experimental speices and animal treatments .....	14
2.4 Bioinformatics analysis .....	15
2.5 Histological examination .....	17
2.6 Real-time fluorescent quantitative PCR .....	17
<b>Chapter 3 Results and Analysis</b> .....	<b>21</b>
3.1 Effects of HBCD on gene expression profile .....	21
3.2 Data of Chronic exposure experiment.....	33
<b>Chapter 4 Discussion</b> .....	<b>45</b>
4.1 Overall quality analysis of microarray .....	45
4.2 Molecular mechanisms involved in the toxic effects of HBCD .....	45

4.3 Nervous system effects of long-term exposure to HBCD .....	48
4.3 Reproductive system effects of long-term exposure to HBCD .....	48
<b>Chapter 5 Conclusion and prospect .....</b>	<b>51</b>
<b>Reference .....</b>	<b>52</b>
<b>Acknowledgement .....</b>	<b>59</b>



## 摘要

本文以海水青鳉 (*Oryzias melastigma*) 作为动物模型, 采用环境水平(0、0.2nM、2nM 和 20nM)的溴系阻燃剂六溴环十二烷 (Hexabromocyclododecane, HBCD) 对出膜后 24 小时的仔鱼进行暴露。利用商品化的表达谱芯片检测暴露 7 天后的海水青鳉的基因表达情况, 对获得的差异基因进行生物信息学分析, 探讨利用毒理基因组学技术分析 HBCD 对海洋鱼类毒性效应的可行性。在此基础上, 从形态学和组织学水平初步分析环境水平的 HBCD 暴露 90 天对海水青鳉的神经和生殖系统的影响。

主要研究结果如下:

1. 本研究首先利用GeneSpring 11.0软件对芯片数据进行火山图和MDS降维分析, 结果显示芯片样本组间呈现一定的空间排列, 且随着浓度的升高, 差异基因的总数增多, 证明芯片杂交质量良好, 结果可靠。之后, 通过SAM分析, 我们共筛选得到872个显著性差异基因, 我们挑选其中部分差异表达基因进行qPCR验证, 结果与芯片基本一致。同时, 我们对差异表达基因进行K-means clustering分析, 结果显示四种主要的表达模式, 并表现出良好的剂量依赖效应。

2. 对差异基因进行DAVID、KEGG、IPA-TOX等功能注释发现, HBCD暴露的影响主要涉及核糖体、碱基切除修复、磷酸戊糖途径、蔗糖和淀粉代谢有关的生命活动以及P53、Wnt和 Notch等信号转导通路, 并对TR/RXR、CAR/RXR异源二聚体的激活, 肝组织坏死和PPAR $\alpha$ 基因的转录调控产生显著影响, 其中显著上调的基因与神经系统发生有密切关系 (Enrichment Score=1.4343), 暴露同时也影响生殖, 虽然其表现较弱 (Enrichment Score =0.2962)。结合CTD数据库, 我们从差异表达基因中筛选出一些与生殖毒性相关的重要的调控基因, 如 notch1a、edn1、 hoxd4a等。以这些基因为关键词基因, 我们利用cytoscape软件构建了HBCD引发生殖毒性的可能调控网络, 并对其中几个关键节点基因进行qPCR验证, 结果显示与芯片变化趋势一致。

3. 对海水青鳉进行环境水平的 HBCD 暴露 90 天后, 海水青鳉端脑的神经胶质细胞数目在 20nM 组显著降低, 并且中脑视顶盖颗粒细胞层厚度随浓度升高而

变薄，呈剂量依赖效应。这些结果表明，HBCD 暴露的确能对神经系统造成毒性作用。

4. 对海水青鳉进行环境水平的 HBCD 暴露 90 天后，海水青鳉的产卵率以及 F<sub>1</sub> 代出膜率均无显著改变，但性别比例受到影响，且暴露后雄鱼精子细胞囊个体排列分散，雌鱼卵泡颗粒细胞层出现排列紊乱，细胞结构固缩，细胞体积减小的现象，同时 F<sub>1</sub> 代表现出胚胎出膜滞后的倾向。

综上所述，本研究结果表明，环境水平的 HBCD 长期暴露能对海水青鳉产生神经毒性和生殖毒性，这些毒性效应与表达谱芯片分析筛选的结果吻合。这些结果一方面证明了 HBCD 具有神经毒性和生殖毒性；另一方面，证明了从毒理基因组预测外源化合物毒性的可行性，为进一步研究 HBCD 的毒性效应及具体的分子机制提供线索。

关键词： 六溴环十二烷； 表达谱芯片 ； 生殖

## Abstract

The marine medaka has proved to be a useful model for the analysis of effects by environmental toxicants. In the present work, larval medaka, *Oryzias melastigma*, (within 24 hrs post-hatch) were exposed to HBCD at various concentrations (0, 0.2, 2, 20 nM) for up to 7 days, and then, customized microarrays have been used to detect the gene expression profiles of medaka exposed to HBCD to explore the feasibility of using a toxicogenomic approach for evaluating the toxicity of chemicals. Based on this, we conducted a preliminary analysis of morphological and histological on the nervous and reproductive systems of the marine medaka exposed for 90 days.

The main results as follows:

1. In this study, A volcano plot and MDS-2D were drawn by GeneSpring 11.0 software based on the overall gene expression, the results showed that the treatment and control groups were separated, and the total number of significantly genes has grown. It was found that there was a certain degree of dose-effect and proved the good quality of microarray. Results suggest that transcriptomic studies on larval medaka can help elucidate the toxic effects. A total of 872 differentially expressed genes were identified by Significance Analysis of Microarray. Validation of microarray results was performed by examining the levels of expression for partly genes using qPCR. At the same time, clustering analysis performed on the significant genes resulted in the formation of four distinct clusters corresponding to the expression pattern.

2. In this work, we did functional annotation of the differential genes in DAVID, KEGG pathways and IPA-TOX, and found that hexabromocyclododecane (HBCD) exposure is mainly related to the ribosome, base excision repair, pentose phosphate pathway and P53, Wnt, Notch signaling pathway. Besides, the exposure has significant impact on TR/RXR activation, liver necrosis and mechanism of gene regulation by peroxisome proliferators via PPAR $\alpha$ . Results suggest that the classifier genes were significantly associated with the terms of regulation of neurogenesis (the enrichment

score is 1.4343), weakly with reproduction(the enrichment score is 0.2962). Combined with CTD database, 10 major regulatory genes were screened out: notch1a, edn1, hoxd4a, neurog1, sip1, cast, mc2r, grna, cyp26c1, angptl1. Further research may provide a reference to prediction and diagnosis of reproductive toxic effects caused by HBCD exposure .

3. The experimental result of long-term exposure shows that HBCD does do some damage to the nervous and reproductive systems. According to the data of the exposure to high concentration group, the number of glial cells in the telencephalon has been noticeably reduced, and the layer of granular cells in the optic tectum has become thinner as the concentration increases, which indicates the neurotoxic effect of being exposed to HBCD is noticeable, and it is the same as the result analyzed by microarray.

4. When marine medaka was exposed to HBCD at environmental levels for 90 days, the spawning rate and hatching rate of F<sub>1</sub> generation was not significantly changed. However, the sex ratio was significantly affected, and the cell capsule of sperms was dispersive arranged. As to the ovarian follicle of female, the granulosa cell layer appeared disorganized, cell structure shrinked and cell size reduced. Meanwhile, F<sub>1</sub> generation showed a tendency of lagging hatching.

In conclusion, this study showed that chronic exposure to environmental levels of HBCD impaired marine medaka nervous system and reproduction, which was consistent with the results of gene expression profile. These results, on one hand, showed that HBCD has neuro-toxicity and reproductive toxicity, on the other hand, proved that it was possible to predict the toxicity of exogenous compounds with toxicogenomics, moreover, it gave new clues for further study of the toxic effects of HBCD and the specific molecular mechanisms involved.

**Key words:** HBCD; microarray; reproduction

## 第一章 前言

### 1.1 六溴环十二烷的污染现状

#### 1.1.1 六溴环十二烷的污染来源

六溴环十二烷(Hexabromocyclododecane,HBCD)分子式:  $C_{12}H_{12}Br_6$ , 相对分子量 641.7。商业化的 HBCD 是由三种异构体组成的混合物, 其中 3-30%是异构体  $\alpha$ - 和  $\beta$ -HBCD, 而主要的  $\gamma$ -HBCD 占 70-95% (质量分数)<sup>[1]</sup>。结构如图 1-1 所示, 每一种都有特定的 CAS 号码, 其在水中的溶解度  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, 分别为 48.8、14.7 和  $2.1\mu g/L$ 。此外, 商业化的试剂中还发现了另外两种异构体:  $\delta$ - HBCD 和  $\epsilon$ -HBCD, 各占到 0.5 % 和 0.3 % (质量分数)<sup>[2]</sup>。

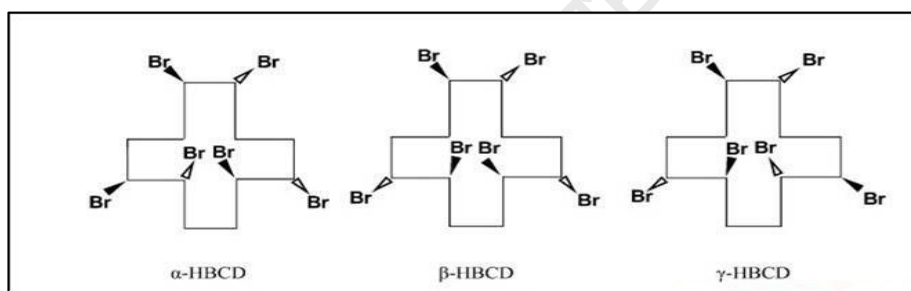


图 1-1 三种 HBCD 异构体的化学结构

Fig. 1-1 Chemical structure of Hexabromocyclododecane ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -)

HBCD 是三种常用的溴化阻燃剂 (Brominated flame retardants , BFRs)之一, 它常常被添加到各种电子产品, 如建筑材料, 挤塑聚苯乙烯泡沫 (XPS), 发泡聚苯乙烯泡沫 (EPS), 纺织品, 家具, 用以降低物品的可燃性。与其它阻燃剂相比, HBCD 阻燃性能良好, 工艺水平成熟且价钱便宜, 因而在世界范围内被大量的使用。自 1960 年开始, HBCD 每天的产量呈递增趋势。2001 年的全球市场需求为 16700 吨, 到 2003 年达到 22000 吨 (BSEF-2006), 至 2006 年时已有 9000-10000 吨在中国生产, 而 13426 吨由欧洲和美国的 BSEF 子公司生产 (Brominated Science and Environmental Forum,BSEF), 其它公司生产的 HBCD 数量还未统计在内。

进入环境的 HBCD 大部分与其生产、使用和处理过程有关，每年释放到环境中的 HBCD 至少有 11807kg，其中 3.01kg 在其制造过程中排放，通过其他商业性途径使用 2440kg，此外还有大部分由各种废弃垃圾释放到环境中<sup>[3]</sup>。

在 HBCD 未大量投入生产之前，另一种添加型阻燃剂-多溴联苯醚（Polybrominated diphenyl ethers, PBDEs）曾经被广泛使用<sup>[4]</sup>。但由于其使用过程中所带来的环境污染问题，商业 PBDEs 中的五溴联苯醚(PeBDE)和八溴联苯醚(OcBDE)已经分别于 2004 年在欧洲，2008 年在加拿大被禁止进口，生产和出售<sup>[5]</sup>。BSEF 的数据表明，到目前为止，美国也已有包括加利福尼亚，夏威夷，伊利诺伊州，华盛顿等十个城市在法律上出台相关规定禁止此类物质的生产。因此，由于多溴联苯醚等其他溴代阻燃剂在许多情况下面临着越来越严格的标准，导致 HBCD、三(2,3-二溴丙基)异氰脲酸酯(TBC)等作为其替代物，在全球范围内的需求量和使用量日益增加。HBCD 全球主要的产区集中在美国，欧洲荷兰，以及亚洲的以色列、中国、日本等地，近年来数据表明，其产地产量有从发达国家向发展中国家转移的趋势，根据美国国际贸易委员会的报告，美国 2008 年时进口了 17237 吨 HBCD，而此时中国出口的仅泡沫产品 EPS 和 XPS 就有 4000-5000 吨<sup>[6]</sup>。相关数据还表明，中国的产量一直处于持续增长之中。

### 1.1.2 六溴环十二烷的污染现状

HBCD在生产、制造、加工、运输、使用、处理、存储及点源排放的过程中都有可能被释放到空气，水，土壤和沉积物中。每年通过点源排放和扩散源污染的至少有2556kg和5835kg(BSEF.2001-2004)。欧盟风险评估（RA）早于1996年就启动了HBCD对环境和人类健康的评估，在2008年欧洲委员会(EC)的定稿中明确指出HBCD具有持久性，生物蓄积性和潜在的毒性效应，即HBCD为一种PBT（Persistent, Bio-accumulative, and Toxic）化合物<sup>[7-8]</sup>。2013年5月9日斯德哥尔摩公约专家委员会正式通过将HBCD列为一类POPs(Persistent organic pollutants)物质，其特性，使得HBCD不仅可以在环境中长时间残留，而且能够随各种环境介质分布到世界的各个角落。因此，我们在大气、海洋、土壤及生物体等各种介质中都可能检测到HBCD的存在。

#### （1）HBCD在空气和灰尘中的含量

由于六溴环十二烷具有较低蒸汽压、高亲脂性的特性，大量的HBCD容易吸附在空气微粒上随空气传播。资料显示，在瑞典的斯德哥尔摩城市，空气样本的HBCD含量为76-610pg/m<sup>3</sup>，在生产XPS工厂里可吸入粉尘中HBCD的含量可达1600 μg/m<sup>3</sup>，一些遥远的地区如格陵兰岛、斯瓦尔巴特群岛等由于大气长距离传输在其空气中也存在有HBCD。此外，对欧洲、美国、比利时家庭和办公场所中灰尘的监测发现，HBCD的含量分别可高达3700、3169和4800ng/g<sup>[9]</sup>。

## (2) HBCD在沉淀物中的含量

HBCD具有强的疏水性和吸附性，因而水体中的HBCD极易被水中的悬浮物、底泥所吸附。2000年时就有报道在英国Skerne河流的沉积物中，测得总HBCD<sub>s</sub>的含量为926ng/g（干重），在爱尔兰的下水道污泥中总HBCD<sub>s</sub>的含量为5202 ng/g（干重），而靠近城市的垃圾填埋场其含量则会高达18057ng/g（干重），这说明越靠近城市中心或工业区河流的下游，沉积物中HBCD的含量也越高<sup>[10-11]</sup>。近两年来，对我国七大流域（长江，黄河，珠江，辽河，海河流域，塔里木河流域和额尔齐斯河）的研究也表明，HBCD在这些河流沉淀物中的含量依地理分布，从上游至下游呈现上升趋势，尤其是在长江和珠三角等工业和城市活动明显的地方，HBCD的被检浓度和频率也最高<sup>[12]</sup>。此外，与韩国汉江相比，在珠三角沉淀物中测定的γ-HBCD的浓度从0.03 -31.6 ng/g，略高于韩国30 ng/g的最高浓度<sup>[13]</sup>。

## (3) 六溴环十二烷在生物体及人体内的含量

在生物样品中，目前已经在鱼类、植物、哺乳动物、鸟类、人类的血液、肝脏、肌肉组织中广泛地检测出HBCD。由于绝大多数鱼类通常处于食物链的底端，且其生存的水生环境极易受到污染，鱼类会首先表现出高残留的HBCD含量。在欧亚地区淡水和海水鱼类中均有检测出HBCD，如2006年东海和黄海的日本鱿鱼体内总HBCD含量分别为77.1和18.5 ng/g 脂重<sup>[14]</sup>。而2007年时中国也首次报道了长江淡水鱼肌肉组织中HBCD的含量为12- 330 ng/g 脂重<sup>[15]</sup>。另有研究发现在入海口比目鱼（*Solea solea*）的肌肉中HBCD的含量高达1110 ng/g 脂重<sup>[16]</sup>。

鸟类中肝脏的HBCD含量一般较高，如英国鸬鹚其肝脏HBCD含量达1203 ng/g脂重，然而特别的是，在燕鸥、游隼、海鸬、大西洋海雀等大多数鸟卵中均检测到含有HBCD，这表明，通过食物链的富集作用，HBCD在高级捕食者中出现并很可能传递到下一代<sup>[17-19]</sup>。

HBCD在环境中的广泛分布还可能使人体通过接触、呼吸和饮食暴露摄入，并经血液转运至全身。由于欧美国家较早的使用和生产HBCD，且更多的食用海洋鱼类，通过生物累积和放大，目前在其体内和乳汁中检测的HBCD含量也较高<sup>[20]</sup>，如西班牙母乳中竟高达188 ng/L<sup>[21]</sup>。与普通人群相比，处于脑发育期的儿童是HBCD暴露的高风险人群，暴露在HBCD环境中怀孕和哺乳的母亲，也可能在婴儿体内检测到HBCD的含量<sup>[22]</sup>。通过对1993—2001年欧洲各国母乳中HBCD的含量测定发现，挪威母乳中HBCD的平均浓度有0.4 ng/g lw(脂类)，最高可达2.4 ng/g lw(脂类)。在挪威母乳中为0.25-20 ng/g lw(脂类)，欧洲人血清中的数据范围是0.1-11 ng/L<sup>[23-25]</sup>。相对而言，亚洲人体内的含量略低，但随着近几年来工业化程度的提高以及产量的扩大，在日本、韩国和中国这三个地区样本中检测到的HBCD含量呈现出上升趋势。

此外，研究也发现在沉淀物中 $\gamma$ -HBCD占主要地位（平均为52.5-75.0%）。但是在生物样内，异构体的主导地位发生了变化，2010年韩国在对鱼肌肉样本和鲫鱼卵样本中HBCD的含量研究中发现，似乎 $\alpha$ -HBCD比 $\gamma$ -HBCD更容易在生物样本中累积<sup>[14]</sup>，这可能是由于在生物体内其异构体之间发生转变，或是因为 $\gamma$ -HBCD和 $\beta$ -HBCD比 $\alpha$ -HBCD更容易从体内代谢出去<sup>[15]</sup>。许多研究表明，HBCD在生物群中的含量水平的增加似乎反映当地市场的需求。我国目前检测的含量虽然与其他国家水平相当，但是随着产量的继续增加，未有相应的替代产品或相关的排放控制措施，其作为POP的特性，肯定会带来一定的环境风险。

## 1.2 六溴环十二烷的毒性效应与机制研究

与PBDEs相比，HBCD毒理方面的数据目前还相当缺乏，其新陈代谢和毒代动力学的研究仍十分有限。作为广泛使用的一种溴化阻燃添加剂，由于可能引发的环境问题，HBCD开始面临欧美等国家出台的越来越多的法令管控和限制，相对而言，我国目前的管理较为松散，行业准入标准低，这使得近年来本地产量呈现出不断上升的趋势。因此，随着HBCD在使用过程的逐步释放，对我们所生存的环境和身体健康都可能产生一系列影响。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库